



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 200 544** ⁽¹³⁾ **C1**
(51) МПК⁷ **A 61 K 9/10, 9/107, A 61 P 7/08**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 2001117643/14, 29.06.2001

(24) Дата начала действия патента: 29.06.2001

(46) Дата публикации: 20.03.2003

(56) Ссылки: RU 2122404 C1, 27.11.1998. RU 94040982 A, 20.09.1996. RU 2088217 C1, 24.10.1997. RU 2070033 C1, 10.12.1996. EP 0231070 A2, 05.08.1987. EP 02310091 A1, 05.08.1987. WO 81/02103 A1, 06.08.1981.

(98) Адрес для переписки:
117602, Москва, ул. Акад. Анохина, 9, корп.1,
кв.355, С.И.Воробьеву

(71) Заявитель:
Воробьев Сергей Иванович

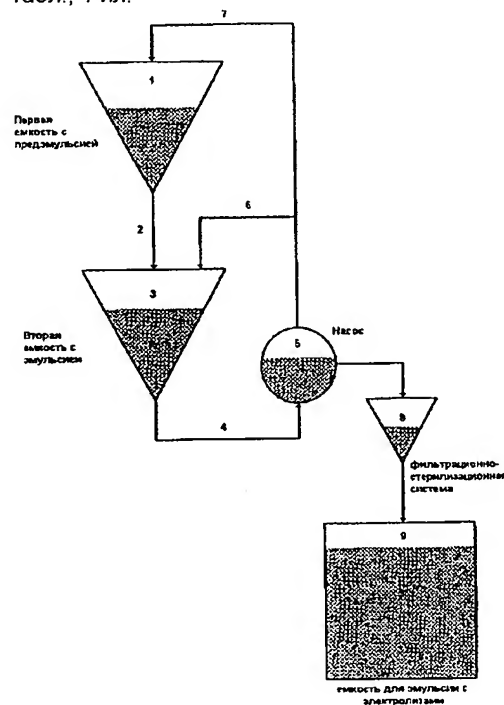
(73) Патентообладатель:
Воробьев Сергей Иванович

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ СТЕРИЛЬНЫХ ПЕРФТОРУГЛЕРОДНЫХ ЭМУЛЬСИЙ ДЛЯ ИСКУССТВЕННЫХ ПЕРФТОРУГЛЕРОДНЫХ КРОВЕЗАМЕНИТЕЛЕЙ

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине и касается способа получения перфторуглеродных эмульсий, способных переносить кислород и другие газы, предназначенных для искусственных перфторуглеродных сред и растворов, и может быть использовано в медицине в качестве искусственной крови, рентгеноконтрастных средств, сред для сохранения органов, а также сред для создания мазей, гелей и косметических средств. Изобретение заключается в том, что с помощью гомогенизации перфторуглеродов и их смесей под высоким давлением от 50 до 1100 атм получены субмикронные перфторуглеродные частицы эмульсий. Использование системы фильтрационной стерилизации для созданных перфторуглеродных эмульсий позволило получить стерилизованные, более монодисперсные, ареактогенные (безопасные), субмикронные частицы эмульсии для медицинских целей, максимальный диаметр которых не превышает 0,2 мкм, что позволило повысить безопасность клинического применения перфторуглеродных кровезаменителей и других сред. Изобретение обеспечивает получение стерильных, многодисперсных,

субмикронных, ареактогенных, перфторуглеродных эмульсий. 1 з.п.ф-лы, 2 табл., 1 ил.



RU 2 200 544 C1

RU 2 200 544 C1



RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 2001117643/14, 29.06.2001

(24) Effective date for property rights: 29.06.2001

(46) Date of publication: 20.03.2003

(98) Mail address:
117602, Moskva, ul. Akad. Anokhina, 9, korp. 1,
kv. 355, S.I. Vorob'evu

(71) Applicant:
Vorob'ev Sergej Ivanovich

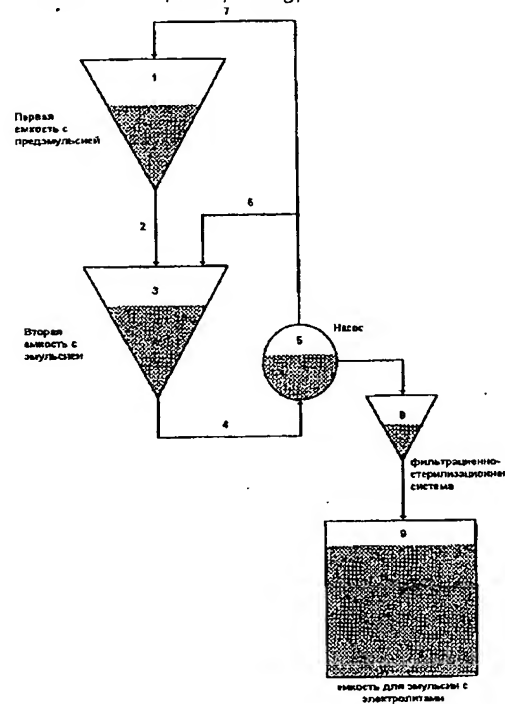
(73) Proprietor:
Vorob'ev Sergej Ivanovich

(54) **METHOD OF STERILE PERFLUOROCARBON EMULSIONS PREPARING FOR ARTIFICIAL PERFLUOROCARBON BLOOD SUBSTITUTES**

(57) Abstract:

FIELD: medicine. SUBSTANCE: invention relates to method of preparing perfluorocarbon emulsions able to transfer oxygen and other gases. Invention describes preparing submicron perfluorocarbon particles of emulsions by homogenization of perfluorocarbons and their mixtures under high pressure from 50 to 1100 atm. The application of sterilization filtration system for prepared perfluorocarbon emulsions allows to obtain the sterilized, more monodispersed, areactogenic (safety), submicron particles of emulsion for medicinal aims. Their maximal diameter does not exceed 0.2 μm that ensures to enhance safety of clinical application of perfluorocarbon blood substitutes and other media. Invention provides preparing sterile, monodispersed, submicron, areactogenic perfluorocarbon emulsions. Emulsions are designated for artificial perfluorocarbon media and solutions and can be used in medicine as artificial blood, X-ray contrast agents, media for organ preserving and media for development of ointments, gels and cosmetic agents. EFFECT: improved method of preparing, valuable medicinal properties of

emulsions. 2 cl, 2 tbl, 1 dwg, 16 ex



RU 2 200 544 C1

RU 2 200 544 C1

Изобретение относится к способам получения перфторуглеродных эмульсий, способных переносить кислород и другие газы и предназначенных для искусственных перфторуглеродных сред и растворов, и может быть использовано в медицине в качестве искусственной крови, рентгеноконтрастных средств, сред для сохранения органов, а также сред для создании мазей, гелей и косметических средств.

Известно, что качество перфторуглеродных эмульсий в большей степени зависит и определяется размером и распределением частиц эмульсии. Так, наличие крупных частиц размером более 0,2-0,3 мкм, как показано в работах (Мицуно Тока, Кокурицу Кобэ, Медицинский институт, Япония, "Практическое использование искусственной крови", Сидзен, 1981, 36(9), стр.62-69), является причиной, обуславливающей токсичность эмульсий. Важным показателем является также стабильность, которая зависит, в основном, от свойств используемых перфторуглеродов и эмульгирующих агентов.

Для получения перфторуглеродных эмульсий используют, как правило, одновременно два типа перфторорганических соединений. Одно из них выбирают из группы (C₈-C₁₀), содержащей, например, перфтордекалин (ПФД) или перфтороктилбромид (ПФОБ), второе - из группы (C₁₁-C₁₂), содержащей, например, перфтортрипропиламин (ПФТПА), перфторметилциклогексилпиперидин (ПФМЦП) или перфтортрибутилимин (ПФТБА). Данные перфторуглероды растворяют около 40 об.% кислорода (при pO₂= 760 мм рт. ст.) и 150-190 об.% углекислого газа (при pCO₂= 760 мм рт. ст.), вследствие чего их начали использовать в качестве главного компонента - газоносителя при создании искусственной крови. Однако перфторуглероды не растворимы в воде и в других жидкостях, поэтому их можно использовать только в виде эмульсий с определенным размером перфторуглеродных частиц, покрытых слоем эмульгатора (проксанола или фосфолипида) и чем меньше по размеру частица эмульсии, тем лучше, т.к. эмульсии вводятся внутривенно и при крупных размерах частиц могут вызывать эмболию (закупорку) сосудов. Соединения первого типа быстро (в течение месяца) выводятся из организма, но не обеспечивают достаточной стабильности их эмульсий, соединения же второго типа, напротив, придают эмульсии высокую стабильность, позволяющую хранить их без замораживания, но они в течение нескольких лет не выводятся из организма.

Наиболее распространенные технологии создания эмульсий подобного рода основаны на методах, использующих ультразвук или гомогенизацию под высоким давлением. Для получения эмульсий в промышленных масштабах предпочтителен гомогенизационный способ, т.к. он позволяет получать эмульсии в больших количествах и с лучшими физико-химическими характеристиками, например улучшенным по размеру распределением частиц (Jean G. Riess and Maurice Le Blanc. Preparation of

perfluoro-chemical emulsions for biochemical use: principles, materials and methods. Ellis Horwood Series in Biomedicine, VCH, Blood Substituts, Preparation, Physiology and Medical Applications. 1991. Ch. 5, p.p. 113-115).

Известен способ получения перфторуглеродных эмульсий, содержащих, например, перфтордекалин (ПФД) и перфтортрипропиламин (ПФТПА), эмульгирующие агенты, например сополимер полиоксидилен-пропилен (плуроник F-68, отечественный аналог - проксанол 268), фосфолипиды яичного желтка или соевые фосфолипиды и воду (патент СССР N-797546, опубл. в бюлл. "Открытия, изобретения..." N 2, 1981 г.). В соответствии с этим способом исходную перфторуглеродную эмульсию готовят, перемешивая компоненты в физиологически приемлемой водной среде с помощью гомогенного смесителя или пропеллерной мешалки, затем эмульгируют исходную эмульсию инжектированием в гомогенизаторе высокого давления при давлении от 100 до 500 атм и температуре до +55 градусов C°. Перфторуглеродную смесь пропускают через щель гомогенизатора до 12 раз.

К недостаткам данного изобретения следует отнести то, что перфторуглеродная эмульсия получается при данном способе достаточно крупнодисперсной по размеру и не может храниться в размороженном виде.

Средний размер частиц другой перфторуглеродной эмульсии, предназначенной для медицинских целей Fluosol-DA 20%, той же фирмы, приготовленной аналогичным способом на основе ПФД и ПФТПА, значительно меньше предыдущей эмульсии и составлял 0,118 мкм, доля частиц размером от 0,2 до 0,5 мкм составляла 7,8%. В качестве эмульгатора использовался проксанол и фосфолипиды яичного желтка.

Однако средний диаметр частиц данной эмульсии был также крупный в связи с тем, что при высоких температурах в процессе эмульгирования и стерилизации происходит укрупнение частиц эмульсии. Кроме того, из-за использования смесителей типа пропеллерной мешалки не обеспечивает достаточной стерильности процесса. Все это приводит к необходимости фильтрации фракции крупных частиц и стерилизации эмульсии, что усложняет процесс (Mitsuno T. et al., "Intake and retention of perfluorochemical substance of Fluosol-DA in res human", Proceedings of the 5. Int. Sympos. On Oxygen-Carrying Colloidal Blood Substituts, Mainz, March, 1981. P.220). Эмульсия, полученная по данному способу, хранится только в замороженном виде, т.к. после 8-12 часов хранения при комнатной температуре происходит укрупнение частиц эмульсии и в связи с этим становится невозможным ее клиническое применение.

Известен способ получения перфторуглеродных эмульсий для медицинских целей (патент РФ N 2070033, опубл. 1996 г., N 34), близкий к заявляемому способу, в котором 12-кратная эмульгация перфтордекалина или перфтороктилбромида и перфторметилциклогексилпиперидина в соотношении 2/1 проходит в 3-х емкостях при попеременном давлении за счет повышения

давления в гомогенизаторе в 1,1-1,2 раза при прохождении эмульсии в дополнительной емкости по сравнению с давлением при прохождении эмульсии в основных контурах, что позволило получить эмульсию со средним размером частиц 0,06 мкм.

Недостатком данного способа, состоящим из 3-х емкостей (циркуляционный контур), является то, что перфторуглеродная смесь подается в гомогенизатор из первой емкости, которая в дальнейшем (после прокапывания смеси перфторуглеродов) больше не используется и требуется отключение последней от всей системы гомогенизации, кроме этого, медленное прокапывание перфторуглеродов не способствует достаточно полному контакту смеси перфторуглеродов и эмульгатора и резко замедляет процесс эмульгации, что негативно отражается на среднем размере и распределении частиц эмульсии, а также приводит к увеличению времени гомогенизации. Следующим недостатком указанного способа является попеременная смена в процессе эмульгации давления в самом гомогенизаторе. Чередование давления с 500 атм (при первом цикле) на 550 атм (при втором цикле), снова на 500 атм (при третьем цикле) и наоборот при четвертом и все это в течение 12 циклов технически достаточно затруднительно, кроме этого, каждая смена давления сопровождается прямой растерилизацией системы. через датчик манометра, что может в конечном итоге привести к заносу в эмульсию микрофлоры. Кроме этого, в эмульсии, приготовленной по данному способу, присутствуют крупнодисперсные частицы с диаметром свыше 0,2 мкм до 0,4%, что может увеличить количество реактогенных (аллергических) реакций. Другим недостатком указанного способа является узкий температурный диапазон, в котором готовится эмульсия от +20 до +22 градусов С. При такой температуре достаточно трудно приготовить высококонцентрированные эмульсии 30-40%, т.к. при низких температурных режимах эмульгации резко повышается вязкость предэмульсии, что приводит к застойным явлениям в гомогенизационной системе.

Известен способ получения перфторуглеродных эмульсий для медицинских целей (патент РФ 2122404, опубл. 27.11.1998 г., 33), наиболее близкий к заявляемому способу, в котором за счет 9-кратной эмульгации и струйного пропускания многокомпонентной смеси из двух перфторуглеродов: ПФД/ПФТБА, ПФД/ПФМЦП, ПФОБ/ПФТБА, ПФОБ/ПФМЦП в соотношении от 1/1 до 10/1 соответственно; или из трех: ПФОБ/ПФД/ПФМЦП, ПФОБ/ПФД/ПФТБА в соотношении от 1/1/1 до 10/1/1 соответственно; или из четырех: ПФОБ/ПФД/ПФМЦП/ПФТБА в соотношении от 1/1/1/1 до 10/1/1/1 соответственно, с раствором проксанола через гомогенизатор под давлением 700-1000 атм и охлаждении при температуре от +24 до +34 градусов С°, затем полученную эмульсию подвергают дальнейшей циклической гомогенизации (8-9 циклов) под постоянным давлением 400-490 атм и при постоянном охлаждении до получения эмульсии со средним размером частиц 0,03-0,05 мкм с последующим добавлением в эмульсию физиологически

приемлемого электролитного раствора до требуемой концентрации.

Недостатком вышеописанного способа получения перфторуглеродных эмульсий является наличие частиц после эмульгации со средним размером до 0,05 мкм и отсутствие в технологическом цикле получения перфторуглеродных эмульсий важного процесса - фильтрационной стерилизации.

Задачей изобретения является создание стерильных, апиrogenных, субмикронных, монодисперсных, многокомпонентных, перфторуглеродных эмульсий за счет уменьшения среднего размера частиц эмульсии и уменьшения крупнодисперсных фракций частиц эмульсии с помощью гомогенизации и фильтрационной стерилизации перфторуглеродных эмульсий.

Поставленная задача решается тем, что в заявляемом способе получения перфторуглеродных эмульсий для медицинских целей, включающем получение предэмульсии смешиванием суммарного количества перфторуглеродов с эмульгирующим агентом и многократную гомогенизацию смеси в замкнутом циркуляционном контуре под давлением, согласно изобретению предэмульсию получают путем струйно-капельного пропускания многокомпонентной смеси перфторуглеродов концентрации от 1 до 40%, состоящей из двух перфторуглеродов: перфтордекалина (ПФД)/перфторметилцикло-гексилпиперидина (ПФМЦП), или ПФД/перфтортрибутиламина (ПФТБА), или перфтороктилбромид (ПФОБ)/перфтортрипромиламина (ПФТПА), или ПФОБ/ПФМЦП, или ПФОБ/ПФТБА в соотношении от 1/1 до 10/10 соответственно; или из смеси трех перфторуглеродов: ПФОБ/ПФД/ПФМЦП, или ПФОБ/ПФД/ПФТБА, или ПФОБ/ПФД/ПФТПА в соотношении от 1/1/1 до 10/10/10 соответственно; или из смеси четырех перфторуглеродов: ПФОБ/ПФД/ПФМЦП/ПФТБА или ПФОБ/ПФД/ПФМЦП/ПФТПА в соотношении от 1/1/1/1 до 10/10/10/10/10, с раствором проксанола (с конечной концентрации от 0,2 до 8% в готовой перфторуглеродной эмульсии) (или с раствором фосфолипидов) через гомогенизатор под давлением от 50 до 1100 атм до получения субмикронной перфторуглеродной эмульсии со средним размером частиц 0,025 мкм с дальнейшим добавлением в перфторуглеродную эмульсию электролитов: натрия хлорида 5,0-9,5 г/л; калия хлорида 0,30-0,45 г/л; магния хлорида 0,15-0,25 г/л; натрия гидрокарбоната 0,40-0,70 г/л; натрия гидрофосфата 0,15-0,25 г/л; глюкозы 1,5-2,5 г/л, затем полученную перфторуглеродную эмульсию подвергают стерилизационной фильтрации через диаметр пор в фильтре 0,2 мкм и в дальнейшем применяют в качестве искусственного кровезаменителя или других сред.

Сущность изобретения поясняется схемой (см. чертеж) процесса, предназначенного для осуществления способа получения перфторуглеродной эмульсии, на которой изображена гомогенизационная система, состоящая из верхней емкости 1 для смеси

перфторуглеродов, трубопровода 2, соединяющего емкость 1 с нижней емкостью 3, трубопровода 4, соединяющего емкости 1 и 3 с гомогенизатором высокого давления 5, трубопроводов 6 и 7, служащих для перекачки эмульсии из гомогенизатора 5 в емкость 1 и 3, а также основной элемент получения стерильной эмульсии субмикронных, калиброванных размеров - стерилизационная фильтрационная система 8 и емкость 9 с электролитным раствором.

Способ осуществляется следующим образом: для получения предэмульсии (микронных размеров) смесь перфторуглеродов подают струйно-капельно из верхней емкости 1 по трубопроводу 2 в нижнюю емкость 3 с эмульгатором - проксанолом (или фосфолипидами) и через трубопровод 4 подают в гомогенизатор 5 при высоком "ударном" давлении в гомогенизаторе 650-1100 атм. Предэмульсия из гомогенизатора 5 под высоким "ударным" давлением 650-1100 атм поступает через трубопровод 6 обратно в емкость 3. Первый цикл получения предэмульсии замыкается: емкость 3, трубопровод 4, гомогенизатор 5, трубопровод 6 и снова емкость 3. Получение эмульсии с более мелкими частицами ведут при новом цикле: из гомогенизатора 5 эмульсия поступает через трубопровод 7 в верхнюю емкость 1 при колеблющемся давлении в гомогенизаторе от 50 до 600 атм. Затем из емкости 1 эмульсия поступает через трубопровод 2 в нижнюю емкость 3 и трубопровод 4 в гомогенизатор 5 при колеблющемся давлении в гомогенизаторе от 50 до 600 атм. Второй цикл получения эмульсии замыкается: емкость 1, трубопровод 2, емкость 3, трубопровод 4, гомогенизатор 5, трубопровод 7 и снова емкость 1. При первом и втором цикле, а также в последующем обе емкости освобождаются полностью от эмульсии, тем самым ликвидируются так называемые "застойные зоны", где скапливаются наиболее крупные частицы эмульсии. После третьего цикла эмульгации, полностью аналогичного первому циклу за исключением давления гомогенизации, которое, начиная со второго цикла, в дальнейшем не меняется и составляет в колеблющемся режиме от 50 до 600 атм, начинается четвертый цикл эмульгации, который полностью аналогичен третьему и т.д. до 8-9 циклов. В течение всего процесса получения эмульсии осуществляют охлаждение при t от +20 до +50 градусов C° в емкостях 1 и 3 и в самом гомогенизаторе 5 в связи с тем, что увеличение температуры эмульсии во время гомогенизации приводит к укрупнению частиц эмульсии, что недопустимо. После получения субмикронной перфторуглеродной эмульсии со средним размером частиц 0,025 мкм эмульсия поступает с помощью насоса в фильтрационную стерилизационную систему 8 с диаметром пор фильтра 0,2 мкм для фильтрации и стерилизации и отсеечения крупнодисперсных частиц, с последующим заливом в емкость 9 с электролитным раствором.

Предложенный способ получения перфторуглеродных эмульсий позволяет создавать субмикронные, многокомпонентные, перфторуглеродные эмульсии с низкой степенью реактогенности

по сравнению со способом-аналогом, так как наличие среднего размера частиц (0,03-0,05 мкм) в аналоге, способных вызывать реактогенность (побочные, негативные действия) эмульсии, снижено на 20-50% в заявляемом способе, а также новая эмульсия обладает более монодисперсным распределением частиц (таблицы 1, 2). Кроме этого, имеется другое очень важное отличие: в заявляемом способе эмульсия подвергается фильтрационной стерилизации, а в способе-аналоге в технологическом цикле отсутствует стерилизация и фильтрация эмульсии, что сказывается на безопасности применения перфторуглеродных эмульсий в лечебной практике.

Таким образом, предлагаемый способ создания перфторуглеродных эмульсий позволяет получать стерильные, монодисперсные, субмикронные, ареактогенные, перфторуглеродные эмульсии и "отсекать" крупнодисперсные частицы эмульсии (реактогенные) с помощью стерилизационной фильтрационной системы. Разработанный способ значительно предпочтительнее по сравнению со способом-аналогом и способом получения японского препарата Флюозол - ДА 20%.

Получение 20%-ной перфторуглеродной эмульсии.

Пример 1. Перфторуглеродную смесь ПФД/ПФТБА в соотношении 1/1 в количестве 200 мл, содержащей 200 г ПФД удельной плотности 1,938 и 200 г ПФТБА удельной плотности 1,899, пропускали струйно-капельно из емкости 1 через трубопровод 2 в емкость 3, где находился раствор проксанола в количестве 800 мл. После этого полученную смесь перфторуглеродов и проксанола пропускали через трубопровод 4 в гомогенизатор 5, в котором высокое "ударное" давление составляло 650-1100 атм. Полученную предэмульсию из гомогенизатора 5 под высоким "ударным" давлением 650-1100 атм подавали через трубопровод 6 вновь в емкость 3. Из емкости 3 предэмульсию подавали через трубопровод 4 в гомогенизатор 5, колеблющееся давление в котором составляло от 50 до 600 атм и в дальнейшем оно не менялось в течение всей наработки. Полученную эмульсию через трубопровод 7 подавали в емкость 1 через трубопровод 2 в емкость 3 и через трубопровод 4 в гомогенизатор 5, колеблющееся давление в котором составляло 50-600 атм. Из гомогенизатора 5 эмульсию подавали через трубопровод 7 в емкость 1. Для получения субмикронной эмульсии требовалось 8-9 циклов прохождения смеси перфторуглеродов и проксанола через гомогенизатор 5 и емкости 1 и 3. Температура охлаждения эмульсии в емкостях 1 и 3 и гомогенизаторе 5 в течение всего процесса получения составляла от +20 до +50 градусов C° . После получения субмикронной перфторуглеродной эмульсии со средним размером частиц 0,025 мкм эмульсия поступала с помощью насоса в фильтрационную стерилизационную систему 8 с диаметром пор фильтра 0,2 мкм для фильтрации и стерилизации и отсеечения крупнодисперсных частиц с последующим заливом и смешиванием в емкости 9 с концентрированным электролитным

раствором до требуемой концентрации электролитов.

Конечная рецептура перфторуглеродной эмульсии имела следующий состав: ПФД/ПФТБА (соотношение 1/1) - 20% (или 10 об.%), проксанола 4-4,8% и электролитный состав.

Пример 2. Готовили эмульсию, как описано в примере 1.

Соотношение ПФД/ПФМЦП составляло 2/1, навески ПФД/ПФМЦП составляли 266 г и 133 г. Удельная плотность ПФМЦП - 1,920.

Конечная рецептура перфторуглеродной эмульсии имела следующий состав: ПФД/ПФМЦП (соотношение 2/1) - 20% (или 10 об.%), проксанола 4-4,8% и электролитный состав.

Пример 3. Готовили эмульсию, как описано в примере 1.

Соотношение ПФОБ/ПФТПА составляло 3/1, навески ПФОБ/ПФТБА составляли 300 г и 100 г. Удельная плотность ПФОБ - 1,920.

Конечная рецептура перфторуглеродной эмульсии имела следующий состав: ПФОБ/ПФТБА (соотношение 3/1) - 20% (или 10 об.%), проксанола - 4-4,8% и электролитный состав.

Пример 4. Готовили эмульсию, как описано в примере 1.

Соотношение ПФОБ/ПФМЦП составляло 7/1, навески ПФОБ/ПФМЦП составляли 350 г и 50 г.

Конечная рецептура перфторуглеродной эмульсии имела следующий состав: ПФОБ/ПФМЦП (соотношение 7/1) - 20% (или 10 об.%), проксанола - 4-4,8% и электролитный состав.

Пример 5. Готовили эмульсию, как описано в примере 1.

Соотношение ПФОБ/ПФМЦП составляло 10/1, навески ПФОБ/ПФМЦП составляли 363 г и 37 г.

Конечная рецептура перфторуглеродной эмульсии имела следующий состав: ПФОБ/ПФМЦП (соотношение 10/1) - 20% (или 10 об.%), проксанола 4-4,8% и электролитный состав.

Пример 6. Готовили эмульсию, как описано в примере 1.

Соотношение ПФОБ/ПФД/ПФМЦП составляло 1/1/1, навески ПФОБ/ПФД/ПФМЦП составляли соответственно 133/133/133 г.

Конечная рецептура перфторуглеродной эмульсии состояла из следующего: ПФОБ/ПФД/ПФМЦП (соотношение 1/1/1) - 20% (или 10 об.%), проксанола 4-4,8% и электролитный состав.

Пример 7. Готовили эмульсию, как описано в примере 1.

Соотношение ПФОБ/ПФД/ПФТБА составляло 10/1/1, навески ПФОБ/ПФД/ПФТБА составляли соответственно 333/33/33 г.

Конечная рецептура перфторуглеродной эмульсии имела следующий состав: ПФОБ/ПФД/ПФТБА (соотношение 10/1/1) - 20% (или 10 об.%), проксанола 4-4,8% и электролитный состав.

Пример 8. Готовили эмульсию, как описано в примере 1.

Соотношение ПФОБ/ПФД/ПФМЦП/ПФТБА составляло 1/1/1/1, навески ПФОБ/ПФД/ПФМЦП/ПФТБА составляли соответственно 100/100/100/100 г.

Конечная рецептура перфторуглеродной

эмульсии имела следующий состав: ПФОБ/ПФД/ПФМЦП/ПФТБА (соотношение 1/1/1/1) - 20% (или 10 об.%), проксанола 4-4,8% и электролитный состав.

Пример 9. Готовили эмульсию, как описано в примере 1.

Соотношение ПФОБ/ПФД/ПФМЦП/ПФТБА составляло 10/1/1/1, навески ПФОБ/ПФД/ПФМЦП/ПФТБА составляли соответственно 307/31/31/31 г.

Конечная рецептура перфторуглеродной эмульсии имела следующий состав: ПФОБ/ПФД/ПФМЦП/ПФТБА (соотношение 10/1/1/1) - 20% (или 10 об.%), проксанола 4-4,8% и электролитный состав.

Получение 40%-ной перфторуглеродной эмульсии.

Пример 10. Перфторуглеродную смесь ПФД/ПФТБА в соотношении 1/1 в количестве 400 мл, содержащей 400 г ПФД удельной плотности 1,938 и 400 г ПФТБА удельной плотности 1,899, смешивали с раствором проксанола в объеме 800 мл. После этого полученную смесь перфторуглеродов и проксанола готовили так же, как описано в примере 1.

Конечная рецептура перфторуглеродной эмульсии имела следующий состав: ПФД/ПФТБА (соотношение 1/1) - 40% (или 20 об. %), проксанола 5,6-8% и электролитный состав.

Пример 11. Готовили эмульсию так же, как описано в примере 1.

Соотношение ПФД/ПФМЦ составляло 10/1, навески ПФД/ПФМЦП составляли 725 г и 75 г.

Конечная рецептура перфторуглеродной эмульсии имела следующий состав: ПФД/ПФМЦП (соотношение 10/1) - 40% (или 20 об.%), проксанола 5,6-8% и электролитный состав.

Пример 12. Готовили эмульсию так же, как описано в примере 1.

Соотношение ПФОБ/ПФД/ПФМЦП составляло 1/1/10, навески ПФОБ/ПФД/ПФМЦП составляли соответственно 67/67/666 г.

Конечная рецептура перфторуглеродной эмульсии имела следующий состав: ПФОБ/ПФД/ПФМЦП (соотношение 1/1/10) - 40% (или 20 об.%), проксанола 5,6-8% и электролитный состав.

Пример 13. Готовили эмульсию так же, как описано в примере 1.

Соотношение ПФОБ/ПФД/ПФМЦП/ПФТБА составляло 10/1/1/1, навески ПФОБ/ПФД/ПФМЦП/ПФТБА составляли соответственно 614/62/62/62 г.

Конечная рецептура перфторуглеродной эмульсии имела следующий состав: ПФОБ/ПФД/ПФМЦП/ПФТБА (соотношение 10/1/1/1) - 40% (или 20 об.%), проксанола 5,6-8% и электролитный состав.

Пример 14. Готовили эмульсию так же, как описано в примере 1.

Соотношение ПФОБ/ПФД/ПФМЦП/ПФТБА/ПФТПА составляло 10/1/1/1/1, навески ПФОБ/ПФД/ПФМЦП/ПФТБА/ПФТПА составляли соответственно 572/57/57/57/57 г.

Конечная рецептура перфторуглеродной эмульсии имела следующий состав: ПФОБ/ПФД/ПФМЦП/ПФТБА/ПФТПА (соотношение 10/1/1/1/1) - 40% (или 20 об.%), проксанола 5,6-8% и электролитный состав.

получение 1%-ной перфторуглеродной эмульсии.

Пример 15. Перфторуглеродную смесь ПФД/ПФМЦП в соотношении 1/2 в количестве 200 мл, содержащей 266 г ПФД удельной плотности 1,938 и 133 г ПФМЦП удельной плотности 1,920, смешивали с раствором проксанола в объеме 800 мл. После этого полученную смесь перфторуглеродов и проксанола готовили так же, как описано в примере 1.

Конечная рецептура перфторуглеродной эмульсии имела следующий состав: ПФД/ПФМЦП (соотношение 2/1) - 1% (или 0,5 об. %), проксанола 0,2-0,25% и электролитный состав.

Пример 16. Готовили эмульсию так же, как описано в примере 1.

Соотношение ПФОБ/ПФД/ПФМЦП/ПФТБА составляло 1/1/1/10, навески ПФОБ/ПФД/ПФМЦП/ПФТБА составляли соответственно 62/62/62/614 г.

Конечная рецептура перфторуглеродной эмульсии имела следующий состав: ПФОБ/ПФД/ПФМЦП/ПФТБА (соотношение 1/1/1/10) - 1% (или 0,5 об. %), проксанола 0,2-0,25% и электролитный состав.

Формула изобретения:

1. Способ получения эмульсий на основе перфторуглеродов для искусственных перфторуглеродных кровезаменителей, включающий получение предэмульсии смешиванием суммарного количества перфторуглеродов с эмульгирующим агентом - проксанолом и многократную гомогенизацию смеси в замкнутом циркуляционном контуре под давлением, с последующим добавлением в полученную эмульсию физиологически приемлемого раствора электролита, отличающийся тем, что предэмульсию получают путем струйно-капельного пропускания многокомпонентной смеси

перфторуглеродов концентрации от 1 до 40%, состоящей из двух перфторуглеродов: ПФД/ПФМЦП, или ПФД/ПФТБА, или ПФОБ/ПФМЦП, или ПФОБ/ПФТБА или ПФОБ/перфтортрипропиламина (ПФТПА) в соотношении от 1/1 до 10/10, соответственно, или из смеси трех перфторуглеродов - ПФОБ/ПФД/ПФМЦП, или ПФОБ/ПФД/ПФТБА, или ПФОБ/ПФД/ПФТПА в соотношении от 1/1/1 до 10/10/10, соответственно, или из смеси четырех перфторуглеродов - ПФОБ/ПФД/ПФМЦП/ПФТБА или ПФОБ/ПФД/ПФМЦП/ПФТПА в соотношении от 1/1/1/1 до 10/10/10/10, соответственно, или из смеси пяти перфторуглеродов: - ПФОБ/ПФД/ПФМЦП/ПФТБА/ПФТПА в соотношении от 1/1/1/1/1 до 10/10/10/10/10, соответственно, с раствором проксанола с конечной концентрацией от 0,2 до 8% в готовый перфторуглеродной эмульсии или с раствором фосфолипидов через гомогенизатор под давлением от 50 до 1100 атм, до получения субмикронной перфторуглеродной эмульсии со средним размером частиц 0,025 мкм, с дальнейшим добавлением в перфторуглеродную эмульсию электролитов натрия хлорида 5,0-9,5 г/л, калия хлорида 0,30-0,45 г/л, магния хлорида 0,15-0,25 г/л, натрия гидрокарбоната 0,40-0,70 г/л, натрия гидрофосфата 0,15-0,25 г/л, глюкозы 1,5-2,5 г/л, затем полученную перфторуглеродную эмульсию подвергают стерилизационной фильтрации через диаметр пор в фильтре 0,2 мкм.

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что в полученную перфторуглеродную эмульсию с концентрацией перфторуглеродов от 1 до 40% и проксанола от 0,2 до 8% (или фосфолипидов) добавляют инъекционную воду до требуемой концентрации и применяют перфторуглеродную эмульсию в качестве лечебного средства при пероральном, внутривенном и наружном применении.

40

45

50

55

60

**Распределение частиц по размеру и средний размер частиц
20% эмульсий перфторуглеродов.**

Диаметр частиц (мкм)	Распределение частиц (%)		
	Способ-аналог (Fluosol-DA 20%)	Способ-аналог: пфд/пфмцл (2/1) (20%)	Заявляемый способ: пфд/пфмцл (2/1) (20%)
Менее 0,1	39,2	87,1	87,4
0,1 – 0,2	53,0	12,6	12,4
0,2 – 0,3	5,9	0,3	нет*
0,3 – 0,4	1,5	-	-
0,4 – 0,5	0,4	-	-
Ср. размер	0,118 мкм	0,03-0,05 мкм	0,025 мкм**

*) отсутствуют частицы с диаметром от 0,2 до 0,3 мкм

**) на 20-50% уменьшился средний размер частиц эмульсии

Таблица 2

**Распределение частиц по размеру и средний размер частиц
1%, 20% и 40% эмульсий перфторуглеродов.**

Диаметр Частиц (мкм)	Распределение частиц (%)		
	Способ-аналог Пфд/пфмцл (2/1), (20%)	Заявляемый способ пфд/пфмцл (2/1), (1%)	Заявляемый способ: пфд/пфмцл (2/1), (40%)
Менее 0,1	87,1	88,1	86,2
0,1 – 0,2	12,6	11,9	13,8
0,2 – 0,3	0,3	нет	нет*
0,3 – 0,4	-	-	-
0,4 – 0,5	-	-	-
Ср. размер	0,03-0,05мкм	0,025 мкм	0,025мкм**

*) отсутствуют частицы с диаметром от 0,2 до 0,3 мкм

**) на 20-50% уменьшился средний размер частиц эмульсии